

PRODUCTION OF LACTIC ACID POLYMER

Patent Number: JP8193127

Publication date: 1996-07-30

Inventor(s): TABUCHI MASAHIKO;; NAKAMURA SEIJI;; SHIMIZU YASUMI

Applicant(s): DAISO CO LTD

Requested Patent: JP8193127

Application Number: JP19950006533 19950119

Priority Number(s):

IPC Classification: C08G63/84

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain a lactic acid polymer having an intrinsic viscosity of 0.4-3dl/g by using a catalyst which does not contain any harmful component such as tin.

CONSTITUTION: A high polymer of lactic acid is produced through the ring-opening polymerization of lactide by using a catalyst which consists of a condensate (A) obtained by the thermal reaction of a mixture of an aluminum alkoxide, a silicon halide and a phosphoric ester and a component (B) comprising a trialkyl aluminum and/or dialkyl aluminum chloride having 1-4C alkyl groups and in which the weight ratio of the component A to the aluminum in the component B is 1:(0.02 to 0.35).

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08193127 A**

(43) Date of publication of application: **30 . 07 . 96**

(51) Int. Cl

C08G 63/84

(21) Application number: **07006533**

(22) Date of filing: **19 . 01 . 95**

(71) Applicant: **DAISO CO LTD**

(72) Inventor: **TABUCHI MASAHIKO
NAKAMURA SEIJI
SHIMIZU YASUMI**

(54) PRODUCTION OF LACTIC ACID POLYMER

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a lactic acid polymer having an intrinsic viscosity of 0.4-3dl/g by using a catalyst which does not contain any harmful component such as tin.

CONSTITUTION: A high polymer of lactic acid is produced through the ring-opening polymerization of

lactide by using a catalyst which consists of a condensate (A) obtained by the thermal reaction of a mixture of an aluminum alkoxide, a silicon halide and a phosphoric ester and a component (B) comprising a trialkyl aluminum and/or dialkyl aluminum chloride having 1-4C alkyl groups and in which the weight ratio of the component A to the aluminum in the component B is 1:(0.02 to 0.35).

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-193127

(43)公開日 平成8年(1996)7月30日

(51)Int.Cl.⁶

C 08 G 63/84

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

N L Y

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平7-6533

(71)出願人 000108993

ダイソーリ株式会社

(22)出願日 平成7年(1995)1月19日

大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号

(72)発明者 田渕 雅人

大阪府大阪市平野区背戸口2-3-19

(72)発明者 中村 誠司

兵庫県尼崎市武庫の里2丁目7-1-103

(72)発明者 清水 保美

兵庫県川西市美園町7-1

(74)代理人 弁理士 門多 透

(54)【発明の名称】 乳酸重合体の製造法

(57)【要約】

【構成】 A) アルミニウムアルコキシド、ハロゲン化ケイ素及びリン酸エステルからなる混合物の加熱反応縮合物

B) C₁ ~₄ のアルキル基を有するトリアルキルアルミニウム及び/又はジアルキルアルミニウムクロリド
以上A, B成分よりなりA成分の重量に対するB成分中のアルミニウムの重量比が0.02~0.35である触媒を使用してラクチドの開環重合により乳酸の高重合体を製造する。

【効果】 スズ等の有害成分を含まない触媒により固有粘度 0.4~3dl/gの乳酸重合体が得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ラクチドを開環重合させて高分子量重合体を製造するにあたり、触媒として、

A成分) アルミニウムアルコキシド、ハロゲン化ケイ素及びリン酸エステルの3成分からなる混合物を反応して得た加熱縮合物及び

B成分) アルキル基の炭素数1~4のトリアルキルアルミニウム及び/又はジアルキルアルミニウムクロリドからなり、A成分の重量に対するB成分中のアルミニウムの重量比が0.02~0.35である組成物を使用することを特徴とする乳酸重合体の製造法。

【請求項2】 A成分の炭素含量が15~35重量%である請求項1に記載の乳酸重合体の製造法。

【請求項3】 A成分としてアルミニウムプロポキシド、四塩化ケイ素及びトリブチルホスフェートの3成分からなる混合物を反応して得た加熱縮合物を用いる請求項1又は2に記載の乳酸重合体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医療用材料や汎用樹脂代替の生分解性ポリマーとして有用な乳酸重合体の製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 乳酸重合体は生分解性の機能を有するため、近年薬剤徐放システム材料や、医療用材料あるいは汎用樹脂代替として注目されている。乳酸重合体は固有粘度が約0.2dl/g以下の低分子量のものは乳酸の重縮合で製造されており、その生分解速度の速いことから薬剤徐放システム材料などに利用されている。一方、固有粘度が約0.4dl/g以上の比較的高分子量のものは通常はラクチドの開環重合で製造され、その生分解速度が適度に遅く、かつ高強度であることから縫合糸や埋め込み材料などの医療用材料として開発が進められている。ラクチドの開環重合触媒としては、例えばT.Tsurutaら、Makromol.Chem., 75, 211(1964)にはジエチル亜鉛-水またはジエチルカドミウムが、H.R.KricheldorfらMacromolecules, 21, 286(1988)にはアルミニウムトリイソプロポキシド、チタニウムテトラブтокシド、ジルコニウムテトラブロボキシドまたはトリブチルズメトキシドが、R.K.KulkarniらJ.Biomed.Mater.Res., 5, 169(1971)にはテトラフェニルスズが、H.R.KricheldorfらJ.M.S.Pure Appl.Chem., A30, 441(1993)には酸化鉛、ステアリン酸亜鉛または2-エチルヘキサン酸ビスマスが、H.R.KricheldorfらMakromol.Chem., Macromol.Symp., 73, 47(1993)にはカリウムアルコラートなどが報告されているが、上記触媒の中でスズ化合物以外のものはいずれも固有粘度で0.35dl/g以下の低重合体しか与えない。スズ化合物触媒では他にI.Horacekら、J.Appl.Polym.Sci., 50, 1(1993)にSnCl₂·2H₂O触媒が固有粘度3.43~6.20dl/gの高重合体を与えることが報告されている。また、K.ChujoらMa

10

kromol.Chem., 100, 262(1967)ではフッ化アンチモン触媒でグリコリド-ラクチドの共重合反応を行い、ラクチド5mol%の共重合体で還元比粘度1.52dl/gのものが得られたと報告されているが、その際ラクチドが10mol%に増すと還元比粘度が0.94dl/gに減少することも示されている。工業的にはスタナスオクタノエート触媒が用いられ、高重合体が得られているとされている。かかる技術的背景によれば構造材料として有効な強度を有し、かつ適度な生分解速度を有する固有粘度0.4dl/g以上の乳酸ポリマーを与える触媒はスズ系の触媒に限定されていた。しかるにスズ系化合物は人体に対し必ずしも安全とは言えず、特に現在強力に開発が進められている骨折合材などの生体埋め込み材料の如く多量に使用されている場合には残存触媒に対する安全面での対策が必要とされていた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、スズ化合物を始めとする、アンチモン、鉛あるいはビスマスなど有害金属を含まず、安全性が期待される元素からなる触媒系により高分子量の乳酸重合体を得ることにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは前記課題を解決するために銳意研究の結果、下記の触媒を使用することにより固有粘度0.4~3dl/gの乳酸重合体を得ることに成功し本発明を完成した。すなわち本発明は、ラクチドを開環重合させて高分子重合体を製造するにあたり、触媒として、

30 A成分) アルミニウムアルコキシド、ハロゲン化ケイ素及びリン酸エステルの3成分からなる混合物を反応して得た加熱縮合物及び

B成分) アルキル基の炭素数が1~4のトリアルキルアルミニウム及び/又はジアルキルアルミニウムクロリドからなり、A成分の重量に対するB成分中のアルミニウムの重量比が0.02~0.35である組成物を使用することを特徴とする乳酸重合体の製造法である。

【0005】 本発明における触媒のA成分は本出願人による特公昭49-11639号明細書又は特公昭52-21039号明細書に記載された触媒に基づくものである。本発明における触媒のA成分におけるアルミニウムアルコキシドとしては例えばAl(OCH₃)₃、Al(OC₂H₅)₃、Al(0-nC₃H₇)₃、Al(0-isoC₃H₇)₃、Al(0-nC₄H₉)₃、Al(0-iSO₄H₉)₃、Al(0-tC₄H₉)₃、Al(0-secC₄H₉)₃、Al(0-nC₅H₁₁)₃、Al(0-isoC₅H₁₁)₃、Al(0-neoC₅H₁₁)₃、Al(0-tC₅H₁₁)₃、Al(0-nC₆H₁₃)₃、Al(0-isoC₆H₁₃)₃等の炭素数1~6のアルキルアルコキシドからなるアルミニウムトリアルコキシド、Al(OCH₂C₆H₅)₃で代表される炭素数7~8のアラルキルオキシドからなるアルミニウムトリアルキルオキシド、Al(OC₂H₅)₂Cl、Al(0-nC₃H₇)₂Cl、Al(0-isoC₃H₇)₂Cl、Al(0-nC₄H₉)₂Cl等の炭素数1~4のア

50

ルコキシドからなるアルミニウムジアルコキシドクロリド、 $\text{Al}(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5)\text{Cl}_2$ 、 $\text{Al}(\text{O}-\text{isoC}_3\text{H}_7)\text{Cl}_2$ 、 $\text{Al}(\text{O}-\text{nC}_4\text{H}_9)\text{Cl}_2$ 等の炭素数1~4のアルコキシドからなるアルミニウムアルコキシドクロリド等が挙げられる。 $\text{Al}(\text{O}-\text{isoC}_3\text{H}_7)_3$ 、 $\text{Al}(\text{O}-\text{nC}_4\text{H}_9)_3$ 等が好ましい。

【0006】同じ重合触媒のA成分におけるハロゲン化ケイ素としては SiF_4 、 SiCl_4 、 SiBr_4 、 SiI_4 等が挙げられ、 SiCl_4 が好ましい。

【0007】同じ重合触媒のA成分におけるリン酸エステルとしては、 $(\text{CH}_3)_3\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_5\text{H}_{11})_3\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_{13})_3\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_7\text{H}_{15})_3\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{PO}_4$ 等の炭素数1~8のアルキル基からなるリン酸トリアルキルエステル、 $(\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_3\text{PO}_4$ 、 $[\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2]_3\text{PO}_4$ 等のアルケニル基からなるリン酸トリアルケニルエステル、 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_3\text{PO}_4$ で代表される炭素数7~8のアルキル基からなるリン酸トリアラルキルエステル、 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}_4$ 、 $(\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PO}_4$ 等の炭素数6~7のアリールまたはアルキルアリール基からなるリン酸トリアリールまたはトリアルキルアリールエステル、 $(\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{PO}_4$ で代表される炭素数2~3のハロアルキル基からなるリン酸トリハロアルキルエステル、 $(\text{CH}_3)_2\text{HPo}_4$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HPo}_4$ 、 $(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{HPo}_4$ 、 $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{HPo}_4$ 、 $(\text{C}_5\text{H}_{11})_2\text{HPo}_4$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_{13})_2\text{HPo}_4$ 、 $(\text{C}_7\text{H}_{15})_2\text{HPo}_4$ 、 $(\text{C}_8\text{H}_{17})_2\text{HPo}_4$ 等の炭素数1~8のアルキル基からなるリン酸水素ジアルキルエステル、 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{HPo}_4$ で代表される炭素数7~8のアルキル基からなるリン酸水素ジアラルキルエステル、 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{HPo}_4$ 、 $(\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{HPo}_4$ 等の炭素数6~7のアリールまたはアルキルアリール基からなるリン酸水素系ジアリールまたはジアルキルアリールエステル、 $(\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2\text{HPo}_4$ 、 $[\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2]_2\text{HPo}_4$ 等のアルケニル基からなるリン酸水素ジアルケニルエステル、 $(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_3\text{CO})\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3\text{CO})\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_3\text{H}_7)_2(\text{CH}_3\text{CO})\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_4\text{H}_9)_2(\text{CH}_3\text{CO})\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_5\text{H}_{11})_2(\text{CH}_3\text{CO})\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_{13})_2(\text{CH}_3\text{CO})\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_7\text{H}_{15})_2(\text{CH}_3\text{CO})\text{PO}_4$ 、 $(\text{C}_8\text{H}_{17})_2(\text{CH}_3\text{CO})\text{PO}_4$ 等の炭素数1~8のアルキル基からなるリン酸ジアルキルエステルアセテート、 $(\text{CH}_3)_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $(\text{C}_3\text{H}_7)_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $(\text{C}_5\text{H}_{11})_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_{13})_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $(\text{C}_7\text{H}_{15})_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $(\text{C}_8\text{H}_{17})_4\text{P}_2\text{O}_7$ 等の炭素数1~8のアルキル基からなるピロリン酸テトラアルキルエステル等が挙げられる。

【0008】本発明における触媒のA成分を調製するには、アルミニウムアルコキシドとハロゲン化ケイ素とのモル比は通常10:1~1:10の範囲、好ましくは3:1~1:3の範囲が選ばれる。またアルミニウムアルコキサイドとハロゲン化ケイ素との合計に対するリン酸エステルのモル比は5:1~1:5、好ましくは4:1~1:2の範囲が選ばれる。これら3成分の加熱縮合の温度は80~300°C、通常は100~200°Cさらに好ましくは110~180°Cである。加熱縮合の進行に伴い、縮合物の炭素含量が減少していくが、本発明に用いることのできる

る触媒のA成分は炭素含量として15~35重量%を有することが好ましい。

【0009】本発明における触媒のB成分におけるトリアルキアルミニウムまたはジアルキアルミニウムクロリドとしては、 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ 、 $\text{Al}(\text{C}_3\text{H}_7)_3$ 、 $\text{Al}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$ 、 $\text{Al}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ 、 $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Cl}$ 、 $\text{Al}(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{Cl}$ 、 $\text{Al}(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Cl}$ 等を挙げることができる。

【0010】A成分の重量に対するB成分中のアルミニウムの重量比は0.02~0.35の範囲である。この比が0.02未満ではポリマー収率が低くかつ固有粘度0.4dL/g未満のものしか得られない。またこの比が0.35を越えるとポリマー収率は高くなる傾向にあるが、固有粘度は0.4dL/g未満のものしか得られない。A成分、B成分およびラクチドモノマーまたはその溶液の仕込みの順序は特に限定されない。

【0011】上記A成分とB成分からなる触媒を用いることによりラクチドの重合反応を行うことができる。重合反応は溶媒の存在下または非存在下において、通常10~300°C、好ましくは30~250°C、更に好ましくは40~

230°Cの温度範囲で上記触媒とラクチドを接触させることにより行うことができる。溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロプロパン、1,2,3-トリクロロプロパン、1,3-ジクロロプロベン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のヘテロ原子含有炭化水素類およびそれらから選ばれる2種以上の混合溶媒等が挙げられる。

【0012】本発明において、重合に使用することのできるラクチドは、DD-ラクチド、LL-ラクチド、メソDL-ラクチド、ラセミDL-ラクチドおよびこれらから選ばれる2種以上の混合物が挙げられる。

【0013】触媒の使用量はラクチド100gに対して0.01~5.00g、好ましくは0.03~2.00gの範囲が適当である。重合反応系中の水分は可能な限り低くすることが望ましい。また反応は、通常静置、攪拌または振とう等の条件下で行われる。

【0014】
【実施例】以下実施例によって本発明を更に詳しく説明する。固有粘度は、25°Cで0.1、0.2および0.4dL/gのクロロホルム溶液で測定した還元粘度を濃度0に外挿して求めた。

(参考例) (触媒のA成分の製造)
攪拌機、温度計及び蒸留塔を備えたフラスコにアルミニウムイソプロポキシド210g、四塩化ケイ素171g、トリブチルホスフェート276gを入れ、吸湿を防ぐために窒素ガスを流しながら攪拌下に加熱し、120~165°Cに約40分間で昇温させた。この間にガス状物質と約240gの液状物質が留出した。容器内の残留物質は約330gであった。残

留物を冷却後、ヘキサンを加えて傾斜する洗浄を2回繰り返した後、吸湿を避けて乾燥して総合生成物（A成分）を得た。元素分析によるとこのものの炭素含量は23重量%であった。

【0015】実施例1

内容量50mlのガラス製アンプル内に参考例で得られた総合生成物（A成分）を38mg仕込み、減圧下100°Cで1時間加熱後冷却し、内部を窒素雰囲気下とする。別途にモレキュラーシーブ4Aを加え乾燥したL-ラクチドの30重量%ジクロロメタン溶液15gとヘキサンで3重量%に希釈したトリエチルアルミニウムを38mg入れ密封した。振とうしながら60°Cで8日間反応させた後開封し、内容物をクロロホルムで希釈させ粘度を下げ、これをメタノールに加え、更に析出物をメタノールでよく洗浄した後濾取し、減圧下50°Cで乾燥し2.74gの乳酸重合体を得た*

*（收率60%）。得られた乳酸重合体の固有粘度は0.42dl/gであった。

【0016】実施例2～16

表1に示した触媒とその量および溶媒、反応温度と反応時間を用いた以外は実施例1に示したのと同様にして乳酸重合体を得た。得られた重合体の收率と固有粘度を表1に示した。

【0017】比較例1～4

表1の比較例に示した触媒とその量および溶媒、反応温度と反応時間を用いた以外は実施例1に示したのと同様にして乳酸重合体を得た。得られた重合体の收率と固有粘度を表1に示した。

【0018】

【表1】

実施例	触媒成分			溶媒 ^①	反応温度(°C)	反応時間(h)	收率(%)	固有粘度(dl/g)
	A ^②	B ^③	B/A ^④					
2	0.25	0.17	0.16	DCM	60	8	49	0.42
3	0.25	0.08	0.076	DCM	60	8	16	0.44
4	0.25	0.04	0.038	DCM	60	16	22	0.45
5	0.15	0.05	0.076	DCM	60	8	18	0.51
6	0.06	0.04	0.15	DCE	100	3	91	1.19
7	0.03	0.02	0.16	DCE	100	3	56	0.87
8	0.06	0.04	0.15	DCB	120	1	96	1.44
9	0.04	0.03	0.18	DCB	120	1	93	2.65
10	0.014	0.01	0.17	DCB	120	18	56	0.59
11	0.06	0.04	0.15	DCB	150	2	51	0.49
12	0.06	0.07	0.16	DCB	150	2	55	0.53
13	0.06	0.04	0.16	DCB	150	1	57	0.57
14	0.045	0.03	0.15	DCB	150	2	88	1.25
15	0.03	0.02	0.15	DCB	150	7	79	0.41
16	0.015	0.01	0.15	DCB	150	7	69	0.41
比較例								
1	0.25	0.49	0.46	DCM	60	8	70	0.25
2	0.25	0.01	0.01	DCM	60	20	15	0.23
3	0	0.25		DCM	60	8	42	0.21
4	0	0.08		DCM	60	8	30	0.24

【0019】表1において

- 1) 2) の数値は溶液（ラクチド30重量%）に対する重量%
- 2) のB成分種類… *ジエチルアルミニウムクロリド、**トリプチルアルミニウム、他はトリエチルアルミニウム
- 3) A成分の重量に対するB成分中のアルミニウムの重量比
- 4) DCM；ジクロロメタン、DCE；1,2-ジクロロエタン、DCB；0-ジクロロベンゼン

40 以上の結果より本発明のA成分とB成分とを特定の比率で触媒として用いることにより、ラクチドの高重合体が得られることがわかる。

【0020】

【発明の効果】本発明によれば安全性に問題のあるスズ系化合物を含まない触媒を用いることにより、医療用材料や汎用樹脂代替の生分解性ポリマーとして有用な、固有粘度が約0.4～3dl/gの高分子量乳酸重合体を製造することができる。

1/9/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010900318

WPI Acc No: 1996-397269/199640

XRAM Acc No: C96-125079

Lactic acid polymers prodn. with good biodegradability - by open ring polymerising lactide using catalysts comprising heated condensate of alkoxide(s), silicon halide(s) and phosphate(s)

Patent Assignee: DAISO CO LTD (OSAS)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 8193127	A	19960730	JP 956533	A	19950119	199640 B

Priority Applications (No Type Date): JP 956533 A 19950119

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 8193127	A	4	C08G-063/84	

Abstract (Basic): JP 8193127 A

The prod. of lactic acid (LA) polymers by ring open polymerising (1) lactide comprises using (2) catalysts comprising (A) heated condensates prep'd. by reacting mixts. of (a) Al alkoxides, (b) Si halides and (c) phosphates and (B) 1-4C trialkylaluminium and/or dialkylaluminium chlorides in a wt. ratio of Al of (B) to (A) of 0.02-0.35.